

Секция 2

Химия и химическая технология органических веществ и материалов

ИНГИБИТОРЫ ФЕРМЕНТОВ СИСТЕМЫ РЕПАРАЦИИ ДНК В КАЧЕСТВЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ АГЕНТОВ

К.П. Волчо¹, О.И. Лаврик², Н.Ф. Салахутдинов¹¹Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН
630090, Россия, Новосибирск, проспект академика Лаврентьева, 9, volcho@niioch.nsc.ru²Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН
630090, Россия, Новосибирск, проспект академика Лаврентьева, 8

Тирозил-ДНК-фосфодиэстераза 1 (Tdp1) является важным ферментом системы репарации ДНК, участвующим в целом ряде процессов [1]. В частности, Tdp1 играет ключевую роль в удалении повреждений ДНК, возникающих в результате действия ингибиторов топоизомеразы 1 (Topo1), таких как камптотecin и его аналоги, снижая эффективность их противоопухолевого действия. Считается, что именно Tdp1 является ответственной за лекарственную устойчивость ряда опухолей. Таким образом, применение противоопухолевых препаратов, особенно нацеленных на ингибирование Topo1, совместно с ингибиторами Tdp1 может значительно повысить эффективность противоопухолевой терапии. В настоящее время описано лишь небольшое количество ингибиторов Tdp1, проявляющих, как правило, умеренную активность.

Нами проведены систематические исследования по направленному дизайну ингибиторов Tdp1 на основе природных соединений различ-

ных структурных типов, включая монотерпеноиды, холевые кислоты, усниновую кислоту, алкалоид берберин. В результате, в каждом типе производных природных соединений нами обнаружен целый ряд новых ингибиторов Tdp1, в том числе и превосходящих по активности все опубликованные ранее ингибиторы. Впервые продемонстрирована способность найденных ингибиторов Tdp1 многократно усиливать цитотоксичность ингибиторов Topo1 в отношении опухолевых линий клеток и, что особенно важно, усиливать противоопухолевое и антиметастатическое действие топотекана, клинически используемого ингибитора Topo1, в экспериментах *in vivo*. Таким образом, найдены высокоэффективные ингибиторы фермента Tdp1, высокоперспективные для применения в комплексной терапии онкологических заболеваний.

Исследование поддержано грантом РНФ №19-13-00040.

МЕДИЦИНСКАЯ ХИМИЯ СНОТВОРНЫХ СРЕДСТВ

В.И. Павловский

Национальный исследовательский Томский политехнический университет
634050, Россия, г. Томск, пр. Ленина 30, pavlovsky@tpu.ru

Обеспечение хорошего сна необходимо человеку для полноценного отдыха и восстановления сил. Расстройства сна приводят к развитию различных неврозов, снижению качества жизни, работоспособности и др.

С целью улучшения сна человечество использовало различные продукты растительного или искусственного происхождения начиная с незапамятных времен (так ассирийцы около 2000 г. до н.э. использовали препараты бел-

ладонны, а египтяне применяли опиум уже в 1550 г. до н. э.).

Широко в народной практике использовались спиртные напитки в качестве средства для общей анестезии. В XIX веке был изобретён ингаляционный наркоз смесью паров опиума, дурмана, гашиша, аконита, мандрагоры и других наркотических и токсических веществ.

С развитием органической химии арсенал снотворных средств резко расширился. В настоящее время применяют лекарственные препараты, относящиеся к различным фармакологическим группам (транквилизаторы, седативные средства, многие антигистаминные средства,

оксибутират натрия, клофелин и др.). Многие лекарственные препараты (люминал, веронал, барбитал, нитразепам и др.) могут снижать уровень возбуждения нервной системы, обеспечивая в той или иной степени удовлетворительный сон, но при этом у каждого из этих препаратов имеются ряд побочных эффектов.

В связи с этим продолжается поиск безопасных и эффективных препаратов, которые формируют нормальный физиологический сон, проявляют безопасность для разных групп людей, не вызывают нарушений памяти и других побочных эффектов.

УГЛЕВОДНЫЕ БАЗЫ ДАННЫХ

Ф.В. Тоукач

ФГБУН Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН
119991, Россия, Москва, Ленинский пр-т 47, netbox@toukach.ru

Углеводы – один из наиболее химически-разнообразных классов биомакромолекул. К настоящему времени объем накопленной информации об них многократно превысил уровень, позволяющий ориентироваться в этом океане данных без специальных средств. Прогресс в их изучении зависит от наличия единого информационного пространства данных по структуре, свойствам и функциям углеводов, связанных с таксономией и свойствами их природных источников. Главные средства формирования этого пространства – базы данных гликомики и прогностические сервисы, использующие данные из этих баз [1].

В рамках систематической работы по информатизации гликомики [2], проводимой коллективом проекта Carbohydrate Structure Database (CSDB), сформированы критерии качества продуктов гликоинформатики, созданы стандарты и онтологии компьютерного представления и визуализации углеводных данных, разработана платформа гликоинформатики CSDB, включающая тематические базы данных и расчетные модули. Все возможности проекта бесплатно доступны гликохимикам и гликобиологам через Интернет (<http://csdb.glycoscience.ru>).

Из важнейших компонентов CSDB можно выделить:

- Базу данных природных углеводов бактерий, архей, грибов, растений и простейших [3]. По прокариотам и грибам база обеспе-

чивает покрытие, близкое к полному (т.е. включает практически все опубликованные данные, что делает даже отрицательный ответ на поисковый запрос значимой научной информацией). База содержит данные о первичной структуре гликанов и гликоконъюгатов, их таксономию вплоть до штаммов, подробные библиографические аннотации, спектры ЯМР, и отчасти – биохимические, генетические, медицинские и другие аннотации.

- Базу данных конформаций гликозидных мостиков в олигосахаридах и родственных структурных фрагментах, заполненную данными низкотемпературной молекулярной динамики с явным учетом растворителя [4]. Интерфейс базы позволяет изучать и экспортировать карты энергий и заселенностей с размерностью до 4.
- Базу данных гликозилтрансфераз с полным покрытием по трем наиболее изученным представителям каждого царства: бактерии *E.coli*, грибу *S. Cerevisiae*, растению *A. thaliana* [5–7].
- Базу данных структурных компонентов природных углеводов (моносахаридов, полиолов, аминокислот, жирных кислот, растительных агликонов и других молекулярных строительных блоков) с подробными структурно-химическими аннотациями.